УДК 535.242.65

В.П. Марценюк, О.А. Багрій-Заяць
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського, Україна
Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, *marceniuk@yahoo.com, bagrijzayats@gmail.com*

Про модель Ріхарда в задачах росту патологічних утворень з урахуванням імунної відповіді

V.P. Martsenyuk, O.A. Bagrij-Zayats
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine
Ukraine, 46001, c. Ternopil, Maydan Voli, 1

Richards Model in the Problems of Tumors in View of the Immune Response

В.П. Марценюк, О.А. Багрий-Заяц
Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского, Украина
Украина, 46001, г. Тернополь, майдан Воли, 1

О модели Рихарда в задачах патологических образований с учетом иммунного ответа

У статті розглядається побудова математичної моделі процесу росту патологічного утворення. Розглянуто існуючі моделі росту клітинних популяцій та запропоновано розглядати ріст патологічних утворень на основі динамічної моделі Ріхарда. Її розв’язок дозволяє виявити механізми, що обумовлюють руйнування аномальних клітин і зберігання сусідніх.
Ключові слова: патологічний процес, модель Ріхарда, вузлові утворення, імунна відповідь.

The purpose of this paper is to construct a mathematical model for process of pathological formation growth. Existing models of cell populations growth are analyzed and it is proposed to consider the growth of paraplasms with the help of Richards dynamic model. Its solution allows observing the ways, which make ill-defined cell diffused, saving contiguous cells.
Keywords: pathological process, Richards model, palpable abnormality.

В статье рассматривается построение математической модели процесса роста патологического образования. Рассмотрены существующие модели роста клеточных популяций и предложено рассматривать рост патологических образований на основе динамической модели Рихарда. Ее решение позволяет выявить механизмы, вследствие которых разрушаются аномальные клетки и сохраняются соседние.
Ключевые слова: патологический процесс, модель Рихарда, узловые образования, иммунный ответ.

Вступ

Останніми роками значна увага дослідників привернута до патологічних утворень в людському організмі, зокрема – до вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ). Це пов’язано з кількома причинами: об’єктивним зростанням рівня захворюваності внаслідок радіаційних наслідків аварії на ЧАЕС, поліпшенням якості діагностики

вузлової патології ЩЗ завдяки широкому запровадженню сонологічного скринінгу та тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вогнищевих уражень ЩЗ [1].

Вузол найчастіше є пухлиною щитовидної залози (доброякісною або злоякісною). Досить рідко у формі вузла може бути кіста або змінена внаслідок хронічного запального процесу тканина щитовидної залози. Для того аби виросла пухлина, необхідно, щоб або протипухлинний імунітет був пригнічений, або кількість пухлинних клітин була дуже великою. Така ситуація може виникнути, коли щитовидна залоза зазнає впливу факторів, які провокують утворення пухлинних клітин (іонізуюче опромінення, хімічні мутогени) або стимулюють поділ клітин залози (підвищена продукція ТТГ, йодна недостатність). За таких умов утворюється група пухлинних клітин, яку імунна система не знешкодила. Ці клітини дають початок пухлині, яка росте автономно. У роботах [2], [3] розглядають ріст пухлинних популяцій на основі динаміки Гомпертца, проте недостатньо вивчене питання розвитку загального патологічного утворення.

Мета даної роботи – здійснити аналіз існуючих моделей росту патологічних утворень та запропонувати динамічну модель доброякісних патологічних утворень з урахуванням імунної відповіді.

Аналіз моделей росту чисельності популяцій

Останнім часом з’явилося чимало робіт, присвячених динаміці росту патологічних утворень [2-9]. Більшість запропонованих моделей мають дуже складну математичну структуру: нелінійні диференціальні рівняння, стохастичні диференціальні рівняння, функціонально-диференціальні рівняння, тому їх складно досліджувати. Важливим залишається питання про доцільність вибору математичної моделі, яка б найточніше відобразила природній процес росту патологічних утворень. Отже, розглянемо найчастіше вживані математичні моделі, що описують ріст пухлини.

Використовують такі типи моделей: Берталанфі [4, p. 89-133], Ріхарда [5], логістичну [6], Гомпертца [2], [3]. Людвіг Берталанфі [4] запропонував загальну форму для моделі зміни чисельності популяції:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \beta x(t)^{p}\left(1+\left(\frac{x(t)}{k}\right)^{n}\right), \qquad (1)$$

де x – чисельність, β, k, p, n – додатні сталі. Рівняння (1) називається узагальненою моделлю Берталанфі з параметрами p і n. Рівняння Берталанфі є узагальненням ряду моделей популяційної динаміки.

Так при $p=1$ та $n=1$ отримуємо логістичне рівняння [6]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \beta x(t)\left(1+\frac{x(t)}{k}\right). \qquad (2)$$

Іншим прикладом моделі, яка може бути отримана з моделі Берталанфі, є рівняння Гомпертца [2], [3]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = cx(t)\ln\frac{k}{x(t)}, \qquad (3)$$

де $c > 0$ – деяка стала. Рівняння (3) отримується з моделі Берталанфі при $\beta = \frac{c}{n}$, $p = 1$ та істотно малих значеннях n. А саме:

$$\lim_{n \to 0} x(t)\frac{c}{n}\left(1-\left(\frac{x(t)}{k}\right)^n\right) = cx(t)\lim_{n \to 0}\frac{1-\left(\frac{x(t)}{k}\right)^n}{n} = -cx(t)\lim_{n \to 0}\frac{\left(\frac{x(t)}{k}\right)^n-1}{n} =$$

$$= -cx(t)\ln\left|\frac{x(t)}{k}\right| = -cx(t)(\ln|x(t)|) - \ln|k| = cx(t)(\ln|k| - \ln|x(t)|) = cx(t)\ln\left|\frac{k}{x(t)}\right|.$$

Як правило, функцією Гомпертца описується ріст пухлини [2], [3].

Ще однією моделлю, яка випливає з моделі Берталанфі при $p = 1$, є модель Ріхарда (або узагальнена логістична) [4]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \beta x(t)\left(1+\left(\frac{x(t)}{k}\right)^n\right). \quad (4)$$

У роботі [2] розглянуто клас моделей на основі динаміки Гомперца, що застосовувалися при дослідженні моделей пухлинного росту. Процеси росту патологічних утворень більш широкого класу (доброякісних або злоякісних) вимагають загальніших математичних моделей, до яких, як показано вище, належить модель Ріхарда.

Постановка задачі

Слідуючи загальній методології, запропонованій в роботі [10] для інфекційної імунології та розвиненій в роботах [2], [3] для моделей протипухлинного імунітету, будемо вважати, що основними діючими факторами процесу росту загального патологічного утворення (вузлів, фолікулярних утворень та ін.) є такі величини:

1. Концентрація клітин патологічного утворення $L(t)$.

2. Концентрація антитіл $F(t)$. Під антитілами розуміють субстрати імунної системи, що нейтралізують рецептори клітин патологічного утворення.

3. Концентрація плазматичних клітин $C(t)$. Це популяція носіїв і виробників антитіл.

4. Відносна характеристика росту патологічного утворення $m(t)$.

Переходимо до побудови рівнянь моделі. Перше рівняння буде описувати зміну чисельності клітин патологічного утворення в органі (наприклад в щитовидній залозі):

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t)\left[1-\left(\frac{L(t)}{\theta_L}\right)^n\right] - \gamma_L F(t)L(t). \quad (5)$$

Вираз у лівій частині рівняння (5) описує приріст клітин патологічного утворення $dL(t)$ за інтервал часу dt за рахунок розмноження згідно з моделлю Ріхарда (4). Цей приріст $dL(t)$ пропорційний до α_L – «народжуваності» клітин патологічного утворення. Член $\gamma_L F(t)L(t)$ описує кількість клітин, які нейтралізують антитіла $F(t)$ за інтервал часу dt. Кількість таких патологічних клітин буде пропорційна як до кількості антитіл в організмі, так і до загальної кількості клітин патологічного утворення; γ_L – коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації (руйнування) патологічних клітини

антитілом. θ_L – межа насичення популяції клітин патологічного утворення; n – параметр форми моделі Ріхарда, зміст якого визначається якісним характером патологічного процесу.

Друге рівняння описуватиме ріст плазматичних клітин. З цією метою використаємо таку гіпотезу про формування каскадних популяцій плазматичних клітин. Оскільки в нашій моделі під антитілами розуміємо субстрати, що здатні зв'язуватися з рецепторами клітин патологічного утворення, то кількість лімфоцитів, стимульованих таким чином, буде пропорційна до $L(t)F(t)$. Приходимо до співвідношення, що описує приріст плазмоклітин над нормальним рівнем плазмоклітин в здоровому організмі:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha L(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C(C(t) - C_0). \quad (6)$$

Перший доданок у правій частині (6) описує генерацію плазмоклітин, τ – час, протягом якого здійснюється формування каскаду плазматичних клітин, α – коефіцієнт, що враховує ймовірність зустрічі антиген – антитіло, збудження каскадної реакції і кількість новоутворених клітин. Другий доданок у цій формулі описує зменшення кількості плазмоклітин за рахунок старіння, μ_C – коефіцієнт, обернений до часу життя плазмоклітин.

Для отримання третього рівняння підрахуємо баланс кількості антитіл, що реагують з рецептором клітини патологічного утворення:

$$\frac{dF(t)}{dt} = b_f C - (\mu_f + \eta\gamma_L L(t))F(t). \quad (7)$$

Перший доданок справа описує генерацію антитіл плазматичними клітинами, другий доданок описує зменшення кількості антитіл за рахунок зв'язку з рецепторами клітин патологічного утворення та старіння антитіл.

Побудова рівняння не враховує послаблення життєдіяльності організму під час захворювання, що пов'язане зі зменшенням активності органів, які забезпечують вироблення імунологічного матеріалу: лейкоцитів, лімфоцитів, антитіл і т.д., необхідних для боротьби з антигенами. Приймемо гіпотезу про те, що продуктивність таких органів пов'язана з розмірами пошкодження органа-мішені. З цією метою введемо в розгляд рівняння для відносної характеристики пошкодження органа-мішені. Нехай V_n – об'єм утворення в неушкодженому органі, а V_p – відповідна характеристика патологічного утворення. Введемо величину m – ступінь ушкодження органа

$$m = \frac{V_p - V_n}{V_p}. \quad (8)$$

Для утворення в неушкодженому органі – $m = 0$, а для органу, повністю знищеного патологічним утворенням, – $m = 1$. Для цієї характеристики пропонується рівняння:

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t). \quad (9)$$

У рівнянні (9) перший доданок описує необоротні зміни в клітинах патологічного утворення, а другий – відновлення утворення за рахунок регенерації тканини. При сильному ушкодженні життєво важливих органів продуктивність вироблення антитіл падає. В нашій моделі фактор ушкодження життєво важливих органів можна врахувати в рівнянні (6), замінивши коефіцієнт α на добуток $\alpha\xi(m)$, де

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, 0 \le m \le m^* \\ (1-m)/k, m^* \le m \le 1 \end{cases},$$

де k – стала, що залежить від локалізації захворювання. В інтервалі $0 \le m \le m^*$ функція $\xi(m)$ дорівнює одиниці. Це означає, що функціонування імунологічних органів в цьому інтервалі не залежить від складності захворювання. Але при $m^* \le m \le 1$ їх продуктивність швидко падає.

Отже, підсумовуючи вищенаведені викладки, приходимо до таких біологічних припущень:

1. Популяції клітин патологічного утворення, антитіл, плазматичних клітин є однорідними.

2. Зміна чисельності популяції клітин патологічного утворення підлягає законам динаміки Ріхарда.

3. Імунна реакція індукується рецепторами клітин патологічного утворення та антитілами одного виду.

4. Концентрація рецепторів в момент часу t пропорційна до кількості клітин патологічного утворення $L(t)$.

5. Клітини патологічного утворення мають стримуючий вплив на зростання популяції антитіл.

Таким чином при відсутності жодного лікувального впливу приходимо до такої системи диференціальних рівнянь:

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t)\left[1 - \left(\frac{L(t)}{\theta_L}\right)^n\right] - \gamma_L F(t)L(t), \qquad (10)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha L(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C(C(t) - C_0), \qquad (11)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = b_f C(t) - (\mu_f + \eta\gamma_L L(t))F(t), \qquad (12)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t), \qquad (13)$$

Тут $L(t)$ – кількість клітин патологічного утворення, $C(t)$ – концентрація плазматичних клітин, $F(t)$ – концентрація специфічних антитіл, $m(t)$ – ступінь ушкодження органа, γ_L – коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації (руйнування) клітини патологічного утворення антитілом, b_f – швидкість виробництва антитіл однією плазматичною клітиною, α_L – коефіцієнт, що зумовлює ймовірність зустрічі антиген-антитіло, μ_C – коефіцієнт, обернений до часу життя плазматичних клітин, μ_f – коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл, μ_m – коефіцієнт, що враховує швидкість відновлення пошкодженого органу, η – число специфічних антитіл, що потрібно для нейтралізації одного антигена, σ – коефіцієнт, що визначає швидкість загибелі клітин за рахунок пошкоджуючої дії антигенів, $\xi(m)$ – неперервна незростаюча функція ($0 \le \xi(m) \le 1$), що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне пошкодження органа-мішені.

Перераховані параметри є додатні і специфічні як для виду рецептора, так і для органа і для конкретного організму.

При цьому $L(t), C(t), F(t), m(t) \in C^1[t_0, \infty)$.

Задано неперервні початкові умови на $t \in [t_0 - \tau, t_0)$:

$$L(t) = L_0(t),\ C(t) = C_0(t),\ m(t) = m_0(t). \qquad (14)$$

Зазначимо, що система типу (10) – (13) є узагальненням відомої моделі Г.І. Марчука, де рівняння (10) – логістичного типу.

Приклад

За допомогою комп'ютерної програми «Інтегратор систем з післядією (INTEGRA-POST)» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 6027, 30.07.2002, Державний департамент інтелектуальної власності МОН України) проведено чисельний аналіз моделі (11) – (15). Розглянуті такі значення параметрів:

$\alpha_L = 0{,}00396$, $\theta_L = 14$, $\gamma_L = 0{,}008$, $\alpha = 10^4$, $\mu_C = 0{,}5$, $\rho = 0{,}17$, $\mu_f = 0{,}17$, $\eta = 10$, $\mu_m = 0{,}12$, $b_C = 0$, $\tau = 1{,}75$, $n = 8$,

$$\xi(m) = \begin{cases} 1{,}0 \le m \le 0{,}1 \\ (1-m)/(10/9), 0{,}1 \le m \le 1 \end{cases}.$$

При $t \in [-\tau, 0]$ справедливі такі початкові умови: $L(t) = 1$, $C(t) = 1$, $F(t) = 1$, $m(t) = 0$. На рис. 1 показано розв'язки рівнянь моделі.

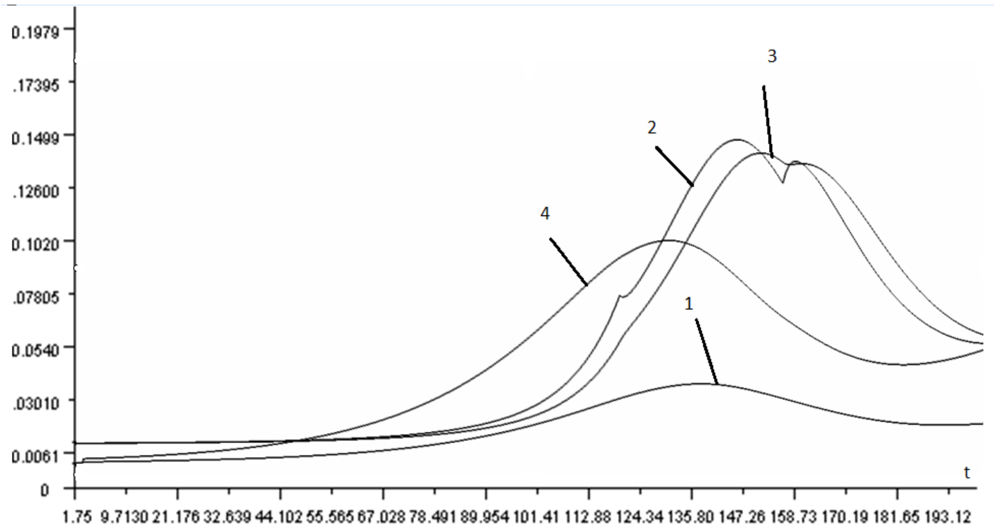


Рисунок 1 – Чисельне моделювання системи (11) – (15). На графіках показано

$$1 - 1000L(t), \quad 2 - C(t)/100, \quad 3 - F(t)/80, \quad 4 - m(t)$$

Метою подальших досліджень повинно стати обчислення станів рівноваги та отримання умов асимптотичної стійкості в класах рівнянь популяційної динаміки.

Література

1. Шідловський В.О. Ефективність лазеріндукованої інтерстиціальної термотерапії у лікуванні вузлового зоба / В.О. Шідловський, О.В. Шідловський, О.І. Карел // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 137-139.
2. Марценюк В.П. Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета / В.П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. – 2004. – №5. – С. 123-130.
3. Марценюк В.П. Об устойчивости в модели иммунной защиты с учетом нарушения функционирования органа-мишени: метод вырожденных функционалов Ляпунова / В.П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. – 2004. – № 1.
4. Bajzer Z. Mathematical modeling of tumor growth kinetics / Bajzer Z., Vuk-Pavlovic S., Huzak M. – Boston, 1997.

5. Mathematical modelling of tumor growth / D. Grecu, A.S. Carstea, A.T. Grecu, A. Viseinescu // Romanian Reports in Physics. – 2007. – Vol. 59, № 2, – P. 447-455.
6. Wise S.M. Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth. Model and numerical method / S.M. Wise, J.S. Lowengrub // J. Theoret. Biol. – 2008. – Vol. 253. – P. 524-543.
7. Gerisch A. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion / A. Gerisch, A.J. Chaplain // J. Theoret. Biol. – 2008. – № 250. – P. 684-704.
8. Adam J.A. A survey of models for tumor-immune system dynamics / J.A. Adam, N. Bellomo, Birkhauser. – Boston, 1997. – C. 89-133.
9. Mathematical modeling of cancer radiovirotherapy / D. Dingli, M.D. Cascino, K. Josi.c, S.J. Russell, Z. Bajzer // Math Biosci. – 2006. – Vol. 19. – P. 55-78.
10. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии / Марчук Г.И. – М. : Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1980. – 264 с.

Literatura

1. Shidlovs'kij V.O. Ukrains'kij zhurnal hirurgii. 2009. № 4. S. 137-139.
2. Marcenjuk V.P. Kibernetika i sistemnyj analiz. 2004. № 5. S. 123-130.
3. Marcenjuk V.P. Kiberne-tika i sistemnyj analiz. 2004. № 1.
4. Bajzer Z. Mathematical modeling of tumor growth kinetics. Boston. 1997.
5. Grecu D. A.S. Romanian Reports in Physics. 2007. Vol. 59. № 2. P. 447-455.
6. Wise S.M. J. Theoret. Biol. 2008. Vol. 253. P. 524-543.
7. Gerisch A. J. Theoret. Biol. 2008. № 250. P. 684-704.
8. Adam J.A. A survey of models for tumor-immune system dynamics. Boston. 1997. S. 89-133.
9. Dingli D. Math Biosci. 2006. Vol. 19. P. 55-78.
10. Marchuk G.I. Matematicheskie modeli v immunologii. M.: Nauka. Glavnaja redakcija fiziko-matematicheskoj literatury. 1980. 264 s.

V.P. Martsenyuk, O.A. Bagrij-Zayats

Richards Model in the Problems of Tumors in View of the Immune Response

Existing models of cell population growth are analyzed. Four empirical models developed for biological systems growth, such as Bertalanffy, Richard, logistic, Gompertz are considered. The authors presented deterministic mathematical models, which are most often used for tumor growth description. It is proposed to consider growth of pathological formation on basis of Richards dynamic model.

Taking into account the immune response model, equations of a model are constructed. The first equation describes the changes of cell number of pathological formation in a human body (for example, in thyroid). The second equation describes plasma cells growth. The third equation describes the changes of number of antibodies, which react by the receptor of pathological cells. The fourth equation describes the extent of organ damage.

The mathematical model for growth process of pathological formation taking into account the immune response is built. The numerical example of a model with some biological assumptions is presented.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2012.